

тація отриманих результатів досліджень. Та звичайно необхідно переглянути перелік токсикологічних речовин, які підлягають обов'язковому судово-токсикологічному дослідженню, з урахуванням сучасних тенденцій.

МОДУЛЯЦІЯ КАЛЬЦІЄВОГО ТОКУ — ПІДХІД ДО ПОШУКУ ЕФЕКТИВНИХ ЗАСОБІВ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ КАРДІОТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ ФОСФОРОРГАНІЧНИХ СПОЛУК

Серединська Н.М.

ДУ "Інститут фармакології та токсикології АМН України", м. Київ, Україна

Ідея модуляції кальцієвого току розглядається як один із можливих шляхів фармакологічної корекції кардіотоксичних порушень, що виникають за умов інтоксикації фосфорорганічними сполуками (ФОС). Народження цієї ідеї обумовлено декількома факторами, серед яких: функціонування серцево-судинної системи — кальцій залежний процес; ФОС ініціює вивільнення кальцію із саркоплазматичного ретикулулу, що призводить до перевантаження клітин кальцієм; ФОС опосередковують кардіотоксичну дію через вплив на холіно-, адрено-, дофаміно-, гістамінергічні структури, що провокує порушення синтезу, вивільнення, метаболізму нейромедіаторів та їх співвідношення; ФОС, і біогенні аміни активують трансмембранний тік кальцію; вторинними месенджерами біохімічної відповіді клітин при стимуляції холінорецепторів ацетилхоліном, накопичення якого відбувається при отруєнні ФОС, є Ca^{2+} , K^{+} , Na^{+} , продукти метаболізму фосфатидилхоліну, цГМФ. Звідси припущення: якщо кардіотоксична дія ФОС опосередкована впливом на потенціалозалежні кальцієві канали, то за умов інтоксикації антихолінергічними речовинами проявлятимуть ефективність антагоністи кальцію, що реалізують свій вплив через обмеження повільного входу кальцію в клітини через канали, які активуються потенціалом дії; якщо ФОС впливають на хемочутливі кальцієві канали, то певної ефективності при інтоксикації слід очікувати від активації чи блокади рецепторів нейромедіаторних систем.

Результати досліджень засвідчили посилення негативної інотропної дії, зниження кровозабезпечення серця, збільшення гіпотензивної реакції, потенціювання негативного дромотропного ефекту при застосуванні антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду, що опосередковують свій вплив через потенціалозалежні кальцієві канали L-типу, причому суттєвої різниці у впливі різних антагоністів кальцію зазначеного хімічного ряду при інтоксикації різними ФОС не було.

Застосування агоністів та антагоністів дофаміно- та адренергічної систем, неселективна активація H_1 - та H_2 -рецепторів гістаміну та селективна інгібіція H_2 -рецепторів з метою фармакологічної корекції кардіотоксичного впливу ФОС є неперспективним шляхом терапії їх кардіотоксичної дії через потенціювання відповідними лігандами негативних іно-, дромо-, хронотропного, гіпотензивного ефектів та зменшення коронарного кровотоку. Доведена конкурентна взаємодія ФОС з H_1 -рецепторами гістаміну та ефективність блокаторів цих структур щодо нормалізації коронарного кровотоку, скорочувальної функції міокарда, загальної гемодинаміки при інтоксикації різними за класом токсичності ФОС.

ЗНИЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ЦИТОСТАТИКІВ З ФОСФОРИЛЬОВАНИМ НОСІЄМ

Шарикіна Н.І.*, Григор'єва Т.І., Кудрявцева І.Г., Хавич О.О., Олійник Г.М., Пенделюк С.І., Григор'єва К.В.

ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України", м. Київ, Україна

Відомі ди (2-хлоретил)амін (норембіхін) з вираженою протипухлинною активністю та помірною токсичністю, та флюороурацил (5-фторурацил) із значним спектром протипухлинної активності, який широко застосовується в онкологічній практиці. Суттєвим недоліком цих сполук є токсичний вплив на органи та системи з високим рівнем проліферативної активності (система кровотворення, шлунково-кишковий тракт, імунна система та ін.).

Дослідження щодо підвищення вибіркової протипухлинної дії таких речовин були спрямовані на зниження токсичності. Одним з напрямків цих розробок є приєднання діючої речовини до фосфорильованого носія.

Позитивним результатом досліджень було створення Хлофідена (дозволений для клінічного застосування). Діючою речовиною препарату є ди (2-хлоретил)амін, приєднаний у вигляді аддукта до фенілортохлорфенілфосфорної кислоти. LD_{50} Хлофідена в 8 разів знижена в порівнянні з ди (2-хлоретил)аміном (240,0 мг/кг та 31,0 мг/кг відповідно, щури, підшкірно — III та IV класи токсичності).

Аналогічною спробою було зв'язування у вигляді аддукта флюороурацила з динатрієвою солюю дифенілфосфорної кислоти. Отримана сполука Флудинат, LD_{50} якої в 3,5 рази нижча, ніж у флюороурацила (450,0 мг/кг та 135,0 мг/кг відповідно, щури, внутрішньоочеревино) при збереженні високого рівня протипухлинної активності.

Методами токсологічної та високоефективної рідинної хроматографії показано утворення діючої речовини та фосфорильованих носіїв у вигляді ди-